平成２６年度経済産業省委託

平成２６年度化学物質安全対策（消費者製品に含有されるSVOCの経皮経路の暴露評価に関する調査）調査報告書

平成２７年３月

学校法人近畿大学

目次

1. 目的

消費者製品に可塑剤や難燃剤等の添加剤等として含まれる SVOC は、吸着性や脂溶性が高く、皮膚から体内に吸収されやすいと考えられるため、経皮経路の暴露評価が必要である。しかし、暴露係数の情報が不足していることから、これまで正確に経皮経路の暴露評価ができていなかった。そこで本研究では、皮膚移行、皮膚吸収に関わる暴露係数の情報を文献調査によりまとめ、経皮暴露評価ツールに必要な基礎的なデータを提供することを目的とする。

2. 概要

SVOC の経皮経路の暴露評価を目標とし、必要な情報のうち、特に、皮膚移行、皮膚吸収に関わる暴露係数に注目してデータの収集・整理した。現存する暴露評価モデルやツールに基づき、必要となる暴露係数をリストアップして、文献調査により報告値をまとめた。事例研究としてこれらの値を用いて暴露シナリオを想定し、リスク評価を行った。また、より正確な SVOC の経皮経路の暴露評価を行うための今後の課題についてまとめた。

3. 実施体制

	氏名	所属	役職	本事業における担当
調査代表者	東　賢一	近畿大学 医学部 環境医学・行動科学教室	講師	研究デザイン、研究総括、事例研究、リスク評価、外部発表
実施者	水越　厚史	近畿大学 医学部 環境医学・行動科学教室	助教	暴露係数に関する文献調査・整理、事例研究、外部発表

4. 実施内容

① SVOC の経皮経路の暴露評価に必要な情報（皮膚移行、皮膚吸収に関わる暴露係数）の収集・整理

可塑剤、難燃剤、殺虫剤、防虫剤等を対象とし、化学工学や薬学的な観点から、製品から皮膚への移行速度および経皮吸収速度、体内吸収率等を調査する。

② SVOC の経皮吸収の暴露評価の事例研究

既存の経皮暴露量推算モデルに①で得た情報を適用して SVOC の経皮吸収の暴露評価の事例研究を行う。

③ SVOC の経皮暴露に関する今後の課題の整理

より正確な暴露評価を行うために必要な情報について整理し、経皮経路の暴露評価の課題と今後必要な研究を明らかにする。

5.　調査結果の公表

平成 26 年室内環境学会学術大会における発表

タイトル：水越厚史、東賢一　消費者製品に含有される SVOC の経皮吸収の暴露係数に関する調査

場所：工学院大学新宿キャンパス

発表日：2014 年 12 月 5 日

・　発表内容

SVOC は可塑剤や難燃剤等の添加剤として消費者製品に含まれ、その吸着性や脂溶性の高さから皮膚から吸収されやすい。そのため、全身の暴露量を評価するには経皮暴露評価が必要である。しかし、暴露係数、特に経皮移行や経皮吸収に関する情報が不足しているため、正確な暴露量の見積もりが困難である。本研究では、これらの暴露係数に注目して最近の研究のレビューにより経皮暴露のための基礎的なデータを収集し、現状と今後の課題を明らかにした。

・　活動内容

上記の内容でポスター発表及びショートプレゼンテーションを行い、聴講者と議論や情報交換を行った。

6.　海外出張の内容

なし

7.　結果と考察

7.1 調査概要

7.1.1 調査目的

化学物質の暴露経路は、経口、経気、経皮の 3 つがある。このうち経皮に関しては、その影響が小さいと予想されることからこれまでリスク評価においてあまり考慮されていない。しかし、人体への化学物質の取り込みを包括的に把握し、適切なリスクマネジメントを行うためには、経皮吸収の寄与についても定量的に評価することが必要である。特に、消費者製品において可塑剤や難燃剤等の添加剤または殺虫剤等として使用されている準揮発性有機化合物（SVOC）は、揮発性の低さによる吸着性の高さから、製品使用時に直接、皮膚へ吸着、もしくは気中に放散し、ハウスダストなどへ吸着してから皮膚に付着し、経皮経路で暴露する可能性が高いと考えられる。さらに SVOC は脂溶性の高さから、体内に吸収されやすく、影響発現も強い可能性がある。そのため、消費者製品に含まれる SVOC の経皮経路の暴露評価は重要な課題といえる。SVOC に関しては、簡易測定法の確立や環境中濃度の測定、経皮吸収のモデリング等、暴露評価における個々のプロセスに必要な情報に関する研究は進んでいる。しかし、消費者製品に含まれる SVOC の経皮経路の一連の暴露評価を行い、健康リスクを評価し、または、暴露に占める割合を明らかにした調査研究はあまりみあたらない。この原因として、SVOC の経皮経路の暴露評価のための暴露係数（消費者製品の使用状況、皮膚面積、皮膚付着量、経皮吸収速度等）に関する情報が不足していることが考えられる。そこで、本調査では既往の論文や報告書をもとに SVOC の経皮経路の暴露評価に必要な暴露係数を収集・整理し、リーゾナブルワーストケースとして SVOC の経皮吸収の暴露評価を行うためのデータを提供することを目的とした。

7.1.2 調査対象

化学物質の暴露から有害作用までの経過を図に表すと Fig. 1 のようになる。消費者製品の経皮暴露においてワーストケースを見積もるためには適用用量、ここでは皮膚表面への到達（付着、移行、吸着）量が必要となる。適用用量を求めるためにはまず消費者製品の使用状況等の行動科学的情報と、暴露皮膚面積等の生体情報が必要となる。これらのパラメーターは人の行動特性、生物学的特性に依存する情報である。また、製品の使用の結果どのくらい化学物質が移行（migration）または移動（transfer）するのかについての情報が必要となる。これらのパラメーターは製品の使用状況や製品の特性（化学物質の媒体としての特性）、化学物質の物理化学的特性に依存する情報である。一方、より正確で全身的な健康リスク評価や他の経路との比較を行う際には体内に吸収された体内用量、つまり皮膚を介して吸収された量が必要となる。体内用量を求めるためには経皮吸収率（percutaneous (dermal) absorption value）、経皮吸収速度（percutaneous (dermal) absorption rate）、透過係数（permeability coefficient）等の情報が必要となる。これらのパラメーターは皮膚の生理学的特性、化学物質の物理化学的特性及びこれらの相互作用に依存する。本調査では行動科学

的情報と生体情報は調査対象外とし（ただし、行動（製品の使用）に関連した化学物質の移行の情報に関しては一部入手した)、製品から皮膚への化学物質の移行（皮膚移行）や皮膚を介した化学物質の吸収（皮膚吸収）に関しての情報を収集することとした。なお、WHOにより皮膚移行や皮膚吸収に関する報告書としてそれぞれ Environmental Health Criteria 235 Dermal Exposure（IPCS 2014）と Environmental Health Criteria 242 Dermal absorption（IPCS 2006）があり、これらを参考とした。また、本調査では製品への直接接触を主な対象としており、空気やハウスダスト等間接的な暴露に関しては一部の研究の紹介に留めた。
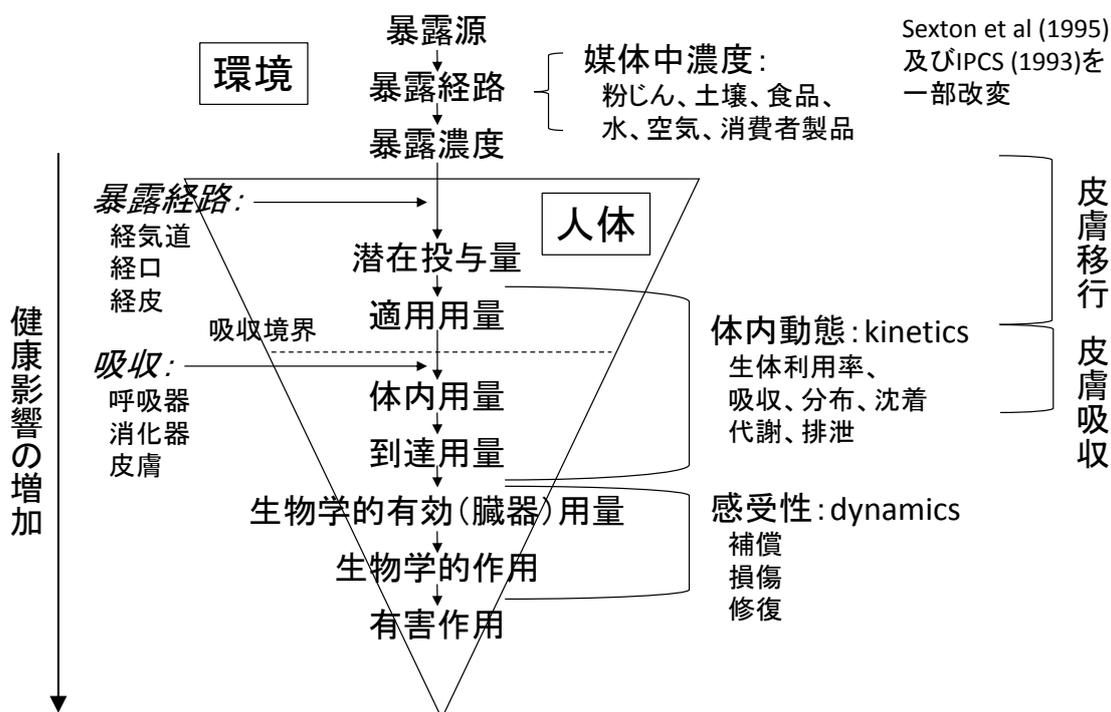
Fig. 1　化学物質の暴露から有害作用まで

7.1.3　調査方法

暴露評価においてはまず暴露シナリオを想定し、次にそのシナリオを最もよく表す暴露ツールやモデルを選択し、暴露ツールやモデルに必要な暴露係数を収集して暴露量を推定する、という流れで行われる。したがって、必要となる暴露係数は暴露ツールやモデルと密接に関連している。本調査ではまず既存の暴露ツールやモデルで必要な暴露係数の種類について報告書を基に調査した。次に、リストアップした暴露係数の値について論文を基に調査した。文献検索は以下の範囲で行った。

・ **暴露評価ツールに関する報告書**

U.S. EPA、カリフォルニア州 EPA（CalEPA）やその他の州、EU、IPCS 等の経皮暴露評価に関する文書類や評価事例、経皮暴露推定ソフト等を Google 検索や各機関の HP 検索

・ **暴露係数に関する論文**

PubMed、Web of Science、Google scholar、Google 等の検索

検索ターム例

“SVOC AND dermal”, “semivolatile organic compound AND dermal”, “dermal exposure factor”

“dermal absorption”, “dermal exposure assessment”, “skin penetration”等

7.1.4 調査結果の構成

7.2 では暴露評価ツール及びモデルについてまとめている。調査した暴露評価ツールは CHEM-NITE（7.2.1）、ConsExpo（7.2.2）、ECETOC-TRA（7.2.3）、E-FAST（7.2.4）、間接暴露モデル（7.2.5）である。7.3 では暴露評価ツールやモデルやで利用可能な暴露係数のうち、経皮暴露に関する係数をまとめた。調査した係数は接触層厚（7.3.1）、保持率（7.3.2）、移行速度（7.3.3）である。7.4 では経皮吸収に関する暴露係数をまとめた。7.4.1 にて吸収率、7.4.2 にて吸収速度、透過係数について概説している。また、7.4.3 にて SVOC の吸収率や透過係数の実測値をまとめている。7.5 では事例研究を行った。7.6 は本調査を包括したまとめと今後の課題となっている。

7.2 暴露評価ツール及びモデル

経皮暴露評価に必要な暴露係数を調査するにあたり、消費者製品の経皮暴露量の既存の暴露評価ツール及びモデルを調査した。実務用の消費者製品の経皮暴露量推算ツールとしては、CHEM-NITE（日本）、ConsExpo（オランダ）、ECETOC-TRA（欧州）、E-FAST（米国）等がある。以下に、それぞれについて概説し、必要な暴露係数をリストアップした。

7.2.1 CHEM-NITE

独立行政法人製品評価技術基盤機構（National Institute of Technology and Evaluation : NITE）は、「GHS 表示のための消費者製品のリスク評価手法のガイダンス」（NITE 2008）に対応した、「消費者製品の推定ヒト暴露量推算ソフト（CHEM-NITE for GHS）」を 2008 年に公開している。CHEM-NITE for GHS により消費者製品中の化学物質への暴露量を経気、経口、経皮について推定することができる。2014 年には CHEM-NITE ver.2 が公開され（NITE 2014）、調剤製品のみならずヘキサブロモシクロドデカンのような成形品に含有されている化学物質の暴露評価にも使用できるようになっている（NITE、厚生労働省 2013）。CHEM-NITE は以下のホームページから入手することができる。

消費者製品含有化学物質の暴露量推算ソフト（CHEM-NITE）　ダウンロードページ
http://www.nite.go.jp/chem/risk/chem_nite.html

CHEM-NITE では 2 つの経皮暴露を考慮している。1 つは、「対象物質を含む溶液（または固体）に接触することによる経皮暴露」（7.2.1.1）、もう 1 つは、「使用した一部（あるいは全部）が皮膚に付着（一定比率付着）することによる経皮暴露」（7.2.1.2）である。前者については、「接触する体積を仮定する仮想体積モード」と「接触した物質を吸収する速度を利用する経皮吸収速度モード」がある。なお、これらの経皮暴露に関するアルゴリズムは、次節（7.2.2）で示す Cons Expo 4.0（RIVM 2005）に基づいたものとなっている。

7.2.1.1 対象物質を含む溶液（または固体）に接触することによる経皮暴露

・ 接触する体積を仮定する仮想体積モード

本モードでは皮膚表面から一定の距離内にある接触中の製品（濃度）が暴露に関与すると考えている。この接触層の体積を算出するため、皮膚表面に付着している部分に仮定の厚さ（皮膚接触層厚 Ls）を設定し、暴露に関与している製品の体積を算出する。

$$EHE(derm) = \frac{Cl(or\ Cs) \times Ls \times Sp \times n \times a(derm)}{BW} \tag{1}$$

ここで、

EHE(derm)：経皮暴露量（mg/kg/day）
Cl：溶液中物質濃度（mg/cm^3）、または、*Cs*：固体中物質濃度（mg/cm^3）
Ls：皮膚接触層厚（cm）
Sp：暴露身体面積（cm^2）
n：一日あたりの使用回数（/day）
a(derm)：体内吸収率（無次元）
BW：体重（kg）

本調査では経皮暴露に関する係数として皮膚接触層厚（7.3.1）を、経皮吸収に関する係数として体内吸収率（7.4.1、7.4.3）について調査した。

・ **接触した物質を吸収する速度を利用する経皮吸収速度モード**
皮膚表面上から体内への吸収速度（経皮吸収速度 *Ml*（$mg/cm^2/h$））が測定されている場合や推定されている場合に本モードを使用することができる。

$$EHE(derm) = \frac{Sp \times Ml \times t \times n}{BW} \tag{2}$$

ここで、
EHE(derm)：経皮暴露量（mg/kg/day）
Sp：暴露身体面積（cm^2）
Ml：経皮吸収速度（$mg/cm^2/h$）
T：1 回あたりの暴露時間（h/回）
n：1 日あたりの使用回数（/day）
BW：体重（kg）

経皮吸収の評価をするために、数多くの研究によって透過係数（cm/h）が求められている。経皮吸収速度（$mg/cm^2/h$）は透過係数に対象物質濃度（mg/cm^3）をかけることによって求めることができる。本調査では、7.4.2、7.4.3 にて経皮吸収速度や透過係数についてまとめている。

7.2.1.2 使用した一部が皮膚に付着（一定比率付着）することによる経皮暴露

接着剤や塗料等の使用の際に、使用した一部が皮膚に付着してしまった場合を考慮している。皮膚に付着した割合を皮膚付着率 *Md* として仮定している。

$$EHE(derm) = \frac{Ap \times Wr \times Md \times n \times a(derm)}{BW} \quad (3)$$

ここで、

EHE(derm)：経皮暴露量（mg/kg/day）

Ap：使用製品重量（mg）

Wr：化学物質含有率（無次元）

Md：皮膚付着率（無次元）

n：一日あたりの使用回数（/day）

a(derm)：体内吸収率（無次元）

BW：体重（kg）

本調査では 7.3.2 にて保持率をまとめており、これは皮膚付着率として利用できると考えられる。

7.2.2 ConsExpo

CONSumer EXPOsure tool（ConsExpo）はオランダ国立公衆衛生環境研究所（RIVM）によって開発された消費者製品に含まれる化学物質の暴露評価のためのコンピュータープログラムである（RIVM 2005）。欧州 REACH 規制における暴露評価のモデルとして次項の ECETOC-TRA（7.2.3）とともに紹介されている（ECHA 2012）。2015 年 2 月現在、ConsExpo 4.1 が最新版であり、ホームページにてダウンロードすることができる。ConsExpo 5.0 の β 版も公開されている（Fig. 2）。

ConsExpo
http://www.rivm.nl/en/Topics/C/ConsExpo
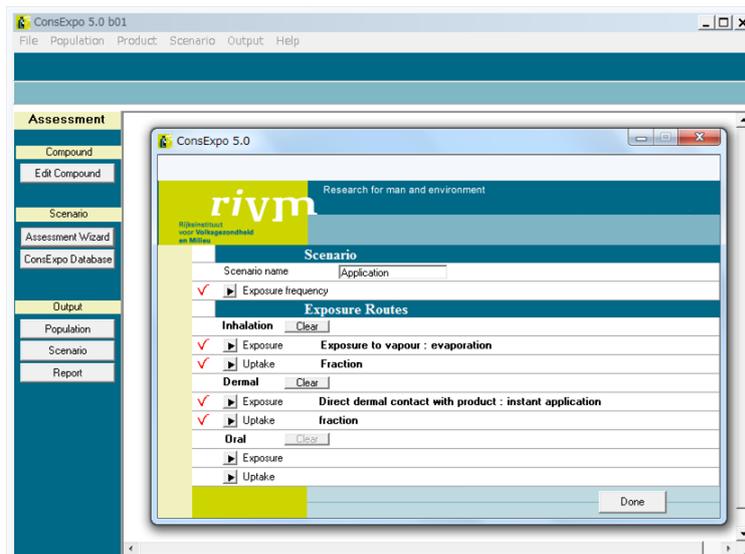
Fig. 2　ConsExpo 5.0 β 版の画面

経気、経皮、経口の暴露経路のモデルがあり、経皮暴露に関しては製品の直接接触を想定し、外部暴露を 5 つのモデル（瞬間塗布、一定速度、摩擦剥離、移行、拡散）によって求めることができる。また、経皮吸収を固定吸収モデルと拡散モデルによって推算することができる。各モデルに必要なパラメーターを Table 1 に示した。

Table 1　ConsExpo の経皮暴露推定に必要な係数

モデル		主な係数
直接暴露	瞬時塗布	暴露面積（m^2）
	一定速度	一定速度 （製品が皮膚に塗布されている速度）（kg/s）
	摩擦剥離	移動係数（単位時間あたりの摩擦面積）（m^2/s） 剥離量（kg/m^2） 接触時間（s） 摩擦面積（m^2）
	移行	浸出可能割合（割合） 皮膚接触係数
	拡散	物質濃度（kg/m^3） 拡散係数（m^2/s） 層厚さ（m） 暴露時間（s）
経皮吸収	固定吸収	吸収率（割合）
	皮膚拡散	皮膚透過性（m/s）

これらの暴露係数の規定値は RIVM のファクトシートに記載されている。ファクトシートには、体表面積や室容積、換気等に関する一般ファクトシート（te Biesebeek et al. 2014）と各製品に関するファクトシートがある。各製品に関するファクトシートとしては、塗料製品（Bremmer, van Engelen 2007）、化粧品（Bremmer et al. 2006a）、害虫駆除剤（Bremmer et al. 2006b）、玩具（Bremmer and van Veen 2002）、洗浄剤（Prud'homme de Lodder et al. 2006a）、殺菌剤（Prud'homme de Lodder et al. 2006b）、DIY 製品（ter Burg et al. 2007）についてまとめられている。これらの報告書には規定値とともに、値の信頼性に関して、質係数（Q）が 1 から 4 で示されている。これらが意味するところは Table 2 のとおりである。

Table 2　質係数（Q）の値

Q 値	意味
4	高品質、適切なデータ、信頼できる値である。
3	データの数や質は十分であり、規定値として使用可能。
2	個人の判定により補足された単一データ源に基づく。
1	経験値、データなし。個人の判定に基づいているのみの値。

以下に各モデルの概説と RIVM のファクトシートにて適用された暴露係数の例を紹介する。

7.2.2.1 直接暴露

皮膚と製品が直接接触した場合を想定し、5 つのモード（瞬時塗布、一定速度、摩擦剥離、移行、拡散）から暴露量を推定することができる。これらは、皮膚表面積あたりの暴露量（経皮負荷量）、あるいは体重あたりの暴露量（外部用量）として計算される。外部用量は最大潜在用量と等しい。

- **瞬時塗布**

瞬時塗布モードは、製品中の全ての物質が皮膚に塗布されたと想定しているため、化学物質が皮膚にどのように暴露したか不明な時や、ワーストケースを想定する初期段階に使用するのが望ましい。

経皮負荷量は、

$$L_{derm} = A_{prod} \times w_f / S_{exp} \tag{4}$$

外部用量は、

$$D = A_{prod} \times w_f / W_{body} \qquad (5)$$

ここで、

A_{prod}：皮膚に塗布された製品量（kg）

w_f：製品中の化学物質の重量割合（割合）

S_{exp}：暴露皮膚の表面積（m^2）

W_{body}：暴露した人の体重（kg）

瞬時塗布モードはラッカーと硬化剤の 2 成分の塗料を混合する際に用いられている（Bremmer, van Engelen 2007）。製品量は 50 mg/イベントとされている（質係数 Q は 1、以下 Q：1 のように表す）。この値は殺虫剤の混合時の値に基づいている。

洗浄剤を使用する際にもいくつかのシナリオにおいて用いられる（Prud'homme de Lodder et al. 2006a）。洗剤等を希釈する（mixing and loading）際の付着量は、殺生物剤や殺虫剤のデータに基づき、0.01 ml または 0.01 g（密度 1 g/cm^3）としている。また、表面を清掃する際の経皮暴露に関しては、データがないため製品量の 1%と想定している。希釈した洗剤の場合は、皮膚上の製品の層厚さを 0.01 cm と推定している（EC 2003）。例えば、洗濯用洗剤よる手洗いに関しては、暴露面積を 1900 cm^3（Q：3）、皮膚上の層厚さを 0.01 cm とし、希釈製品の量を 19 cm^3 または 19 g（Q：1）としている。このとき、希釈された洗剤の重量割合はワーストケースを見積もり 1%（Q : 3）としている。なお、汎用洗剤の希釈倍率は 80（Q：3）、浴室洗浄液の希釈倍率は 45（Q：3）としている。また、食器用洗剤に関しては、暴露面積 860 cm^2（Q : 3）に層厚さ 0.01 cm から 8.6 g（Q : 1）製品が付着し、希釈倍率を 714（Q：3）として暴露量を計算している。

・ 一定速度

一定速度モードは、化学物質が皮膚に一定時間、一定速度で負荷している状況を表している。

経皮負荷量は、

$$L_{derm} = R \times t \times w_f / S_{exp} \qquad (6)$$

外部用量は、

$$D = R \times t \times w_f / W_{body} \qquad (7)$$

ここで、

R：製品が皮膚に塗布されている速度（一定速度）（kg/s）

t：負荷時間（s）
w_f：製品中の化学物質の重量割合（割合）
S_{exp}：暴露皮膚の表面積（m^2）
W_{body}：暴露した人の体重（kg）

一定速度モードは、塗料をはけやローラーで塗布する際に使われている（Bremmer, van Engelen 2007）。このモードで必要な接触速度（一定速度）の規定値を Table 3 のように定めている。

Table 3　はけやローラーによる塗装の際の塗料の接触速度の規定値

位置	塗料の種類	接触速度（mg/min）（Q）
頭上の塗装	低粘度（ニス等）	120（2）
頭上の塗装	標準的な粘度（溶剤の多い塗料等）	60（2）
下方の塗装と側面への直接塗装	全ての塗料製品	30（2）

一定速度モードは、塗料や洗浄剤の吹付の際にも用いられ、規定値は Table 4 のように定められている（Bremmer, van Engelen 2007）（Prud’homme de Lodder et al. 2006a）。

Table 4　スプレー缶や圧縮空気噴霧器、トリガースプレー、パウダーの接触速度の規定値

スプレー方式	製品	接触速度（mg/min）（Q）	時間（min）（Q）
スプレー缶	塗料	100（3）	15（2）
	レザー家具スプレー		3（2）
	靴磨きクリーナー		1.2（3）
圧縮空気噴霧器	塗料	110（2）	800 sec（2）
トリガースプレー	スプレー式シミ取り	46（3）	0.05（3）
	汎用スプレー洗浄剤		0.41（3）
	浴室洗浄スプレー		1.5（3）
	ガラスクリーナー		0.7（3）
	オーブンクリーナー		0.5（3）
パウダー	研磨剤	5（1）	1（2）
	カーペットパウダー	5（1）	22（2）

・　**摩擦剥離**

摩擦剥離モードは、皮膚への製品の直接塗布ではなく、製品が処理された表面（テーブル上面、床）に接触することによる暴露（二次暴露）を表す。

経皮負荷量は、

$$L_{derm} = S_{area} \times F_{dislodge} \times w_f / S_{exp} \tag{8}$$

外部用量は、

$$D = S_{area} \times F_{dislogde} \times w_f / W_{body} \tag{9}$$

$$S_{area} = \max(R_{trans} \times t, S_{max}) \tag{10}$$

ここで、

S_{area}：暴露期間中の全摩擦面積（m^2）

（移動係数 R_{trans} から求められる値と全処理面積 S_{max} の大きい方）

S_{max}：暴露期間中に摩擦された可能性のある最大面積（例：暴露した部屋の全床面積）（m^2）

w_f：製品中の化学物質の重量割合（割合）

$F_{dislodge}$：剥離量（単位面積あたり剥離した製品の量もしく使用による生成量）（kg/ m^2）

S_{exp}：暴露皮膚の表面積（m^2）

W_{body}：暴露した人の体重（kg）

R_{trans}：単位時間あたりの摩擦面積（m^2/s）

t：処理表面が摩擦された時間（s）

摩擦剥離モードは、はい歩きする子供を対象とし、カーペットパウダーを使用したのちの残留物への暴露を推定するのに使用されている。残留物の量に関して利用できるデータはないため10%と推定している。Table 5 に規定値を示す（Prud’homme de Lodder et al. 2006a）。

Table 5　カーペットパウダー使用後の暴露量推定のための規定値

係数	規定値	説明
移動係数	0.6 m^2/h（2）	単位時間あたりに皮膚接触によりふき取られた表面 6 カ月から 1-1.5 歳の乳幼児
剥離量	3 g/m^2（2）	剥離割合を 30%、掃除機をかけた後、カーペットに残る量を 10%とし、2200 g のカーペットパウダーが 22 m^2 に分散しているとして、100 g/m^2×0.1×0.3＝3 g/m^2
接触時間	60 min（2）	子供の 1 日のはい歩き時間
摩擦面積	22 m^2（4）	リビングルーム

・ **移行**

移行モードは、材料と経皮接触したときの材料から皮膚への物質の移行を表している。経皮負荷量は、

$$L_{derm} = A_o \times S_{contact} \times F_{leach} / S_{exp} \tag{11}$$

外部用量は、

$$D = A_o \times S_{contact} \times F_{leach} / W_{body} \tag{12}$$

ここで、

F_{leach}：浸出可能割合（製品重量あたり皮膚に移行する物質の量）（割合）

A_o：皮膚と接触した製品量（kg）

$S_{contact}$：皮膚接触係数（皮膚との接触が一部のみの場合に使用する。）

S_{exp}：暴露皮膚の表面積（m^2）

W_{body}：暴露した人の体重（kg）

移行モードは、衣服の染料への暴露や染料が皮膚に到達するケースに使用可能である。繊維製品から浸出する洗濯残留物の量に関するデータはないが、20%の洗剤が布に残留し（柔軟剤の場合は 50%）、そのうち 50%が浸出するとしている。皮膚接触係数については、衣服の半分が直接接触し（下着等、係数 1）、残りの半分が直接または間接接触（ブラウス等、係数 0.6）として、全体として 0.8 としている（Prud'homme de Lodder et al. 2006a）。

・　**拡散**

拡散モードは、製品が皮膚に塗布され、化学物質が製品から皮膚に拡散する状況を表している。製品中の化学物質の拡散係数がわかる場合、あるいは推測できる場合に本モードを使用することができる。

皮膚上の製品中濃度は拡散方程式により以下のように表すことができる。

$$\frac{\partial C(x,t)}{\partial t} = D\frac{\partial^2}{\partial x^2}C(x,t) \tag{13}$$

ここで、

D：製品中の物質の拡散係数（m^2/s）

$C(x, t)$：深さ x、時間 t における製品中の物質濃度（kg/m^3）

7.2.2.2　経皮吸収モデル

固定吸収モデルと皮膚拡散モデルによって、内部（全身）用量を推算することができる。

・　**固定吸収**

固定吸収モデルは、吸収率のみ必要な単純なモデルである。吸収率は実験結果から得るか推定が可能である。ワーストケースの推定ではこの値を 1 に設定する（全ての物質が経皮吸収されたという仮定）。

経皮吸収は以下の式で求められる。

$$A_{upt} = f_{upt} \times A_{derm} \tag{14}$$

ここで、

f_{upt}：吸収率（割合）

A_{derm}：皮膚上の物質量（kg）

・　**皮膚拡散**

皮膚拡散モデルは、「瞬時塗布」か「拡散」との組み合せによってのみ使用可能である。

ConsExpo は、分子量とオクタノール/水分配係数から皮膚透過性を推定するための QSARs を多数提供している。これらの QSARs は水溶液中の物質に対する値であり、この範疇外での使用は望ましくない。

この透過性を用いて、吸収は以下のように計算される。

$$A_{upt} = A_{skin} \times \left(1 - exp\left(-\frac{P \times S}{V} \times t\right)\right) \tag{15}$$

ここで、
A_{skin}：皮膚上の物質量（kg）
P：皮膚透過性（m/s）
V：皮膚上の物質体積（皮膚上の濃度と重量に従う）（m^3）
S：暴露皮膚面積（m^2）
t：暴露時間（s）

皮膚透過性（皮膚透過係数）については、7.4.2 及び 7.4.3 にて詳述している。

7.2.3 ECETOC-TRA

European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemical（ECETOC）は、産業界により出資された非営利のシンクタンクであり、化学物質のリスクアセスメントの質の向上を目的としている。2012 年に REACH 規制プロセスにある暴露推定のための Target Risk Assessment（TRA）ツールの第 3 版を開発した（ECETOC 2012）。以下のホームページから入手することができる。

Target Risk Assessment TRA v3.1
http://www.ecetoc.org/tra

TRA の目的は詳細な暴露評価の必要性を見極めることであり、職業、消費者、環境の 3 つの暴露評価を行うことができる。消費者のパートは主に RIVM のファクトシートから引用した規定値を基にしている。2014 年 6 月に TRAv3.1 にアップデートされ、消費者のパートにおいて使用頻度の低い消費者製品についても評価できるようになるなどの改善がなされた。

このツールでは、潜在経皮暴露を計算する基礎的なアルゴリズムが使用され、結果は全身用量（mg/kg bw/day）によって表される。経皮吸収の規定値は 100%であるが、適切な値がある場合ユーザーによって変更が可能である（この値は経皮移動係数（dermal transfer factor）と定義されている）。保守的な想定に基づいているので、実際の暴露を過大評価しやすいという特徴がある。

7.2.4 E-FAST

U.S. EPA は経皮暴露評価のための様々なツールを開発している（U.S. EPA 2007a）。なかでも Office of Pollution Prevention and Toxics（OPPT）が開発した Exposure and Fate Assessment

Screening Tool（E-FAST）は消費者製品のスクリーニングレベルの暴露評価をすることができる（U.S. EPA 2007b）。2014 年に新しいバージョン E-FAST 2014 が公開された。

以下のホームページに E-FAST の説明とダウンロードリンクが掲載されている。

Exposure and Fate Assessment Screening Tool Version 2014 (E-FAST 2014)
http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/efast.htm

E-FAST では、硬質面洗浄剤、石鹸、芳香剤、塗料、ガソリン、潤滑油等の消費者製品を対象とし、潜在用量と吸収用量を計算することができる。潜在用量は以下の式により求められる。

潜在用量は、

$$LADD_{POT} = \frac{AR \times \frac{SA}{BW} \times FQ \times ED \times WF \times CF1}{AT \times CF2} \quad (16)$$

ここで、

$LADD_{POT}$：生涯日平均潜在用量（mg/kg-day）

AR：皮膚残留量（g/cm^2-event）

SA/BW：表面積/体重比（cm^2/kg）

FQ：頻度（events/year）

ED：製品使用期間（years）

WF：製品中の化学物質重量比（単位なし）中央値

AT：平均時間（years）

$CF1$：換算係数（10^3 mg/g）

$CF2$：換算係数（365 days/year）

なお、AR を求めるためには、皮膚上に製品の薄膜を仮定する膜厚アプローチを用いる（7.3.1 を参照）。

吸収用量は、

$$LADD_{ABS} = \frac{K_p \times DEv \times Dil \times Den \times \frac{SA}{BW} \times FQ \times ED \times WF \times CF1}{AT \times CF2} \quad (17)$$

ここで、

$LADD_{ABS}$：生涯日平均吸収用量（mg/kg-day）

K_p：透過係数（cm/h）
DEv：イベントの時間（h/event）
Dil：希釈（単位なし）
Den：密度（g/cm^3）
SA/BW：表面積/体重比（cm^2/kg）
FQ：頻度（events/year）
ED：製品使用期間（years）
WF：製品中の化学物質重量比（単位なし）中央値
AT：平均時間（years）
CF1：換算係数（10^3 mg/g）
CF2：換算係数（365 days/year）

吸収用量を求めるためには、透過係数 K_p が必要となる。K_p（cm/h）は以下の式により求められる（U.S. EPA 1992）。

$$logK_p = 0.71 \times logK_{ow} - 0.0061 \times MW - 2.72 \quad (18)$$

ここで、
K_{ow}：オクタノール水平衡分配係数（単位なし）
MW：分子量（g/mol）

この推算値を利用するは、低分子量極性化合物や高脂溶性物質では分子量と分配係数との関係が維持されないことに注意する必要がある。

7.2.5 間接暴露モデル

上記のツールは、製品の直接暴露を見積もるためのものである。一方、経皮暴露には、製品から発生した化学物質が空気中に放散されたり粒子に吸着したりした後、空気や粒子を介して間接的に暴露することも想定される。これらのモデル化に関する研究について以下に紹介する。

7.2.5.1 室内空気及び粒子を介した暴露量推算モデル

Weschler と Nazaroff（2012）は消費者製品の SVOC の空気を介した暴露を考慮し、室内空気経皮透過係数 k_{p_g} を求めている（Fig. 3）。k_{p_g} は、物質移動係数 v_d（m/h）（部屋の中心から皮膚に隣接した境界層を通る外部輸送）、気相水平衡分配係数 K_{gw}、オクタノール水平衡分配係数 K_{ow}、分子量 *MW*（g/mol）を用いて求めることができる。29 の SVOC に対して k_{p_g} の値は 0.08～6.0 m/h（平均 2.6±2.2 m/h）であった。
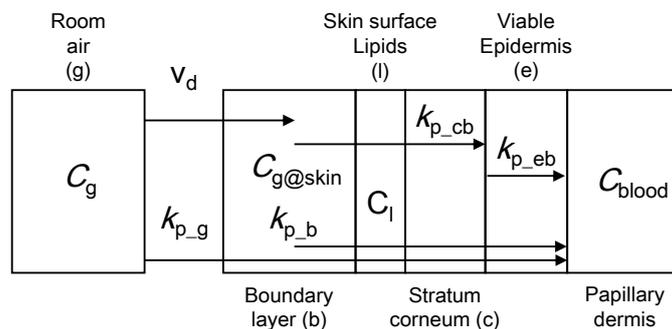
Fig. 3　室内空気から皮膚を介して毛細血管に SVOC が透過するモデル

Shi と Zhao（2014）は、人体表面への粒子沈着速度 $v_{d,h}$（m/h）を用いて、SVOC が吸着した粒子の皮膚への沈着も考慮している。経気と経皮の気相と粒子相の暴露量を求めた結果、DEHP に関しては気相の経皮暴露が 460 ng/kg/d となり、最も大きな暴露経路であることがわかった。

7.2.5.2 非定常状態における経皮吸収モデル

前述の透過係数を用いたモデルは定常状態を仮定している。一方、Gong ら（2013）は非定常状態の気相の化学物質の経皮吸収を予測する過渡モデルを開発している（Fig. 4）。このモデルを用いて 24 時間の暴露シナリオで暴露量を比較したところ、定常状態モデルに比べて、皮膚への吸収は多く、血液への吸収は少なかった。また、7 日間の暴露シナリオでは、分子量の大きい DEHP 以外は 3～4 日で過渡モデルと定常状態モデルは一致した。
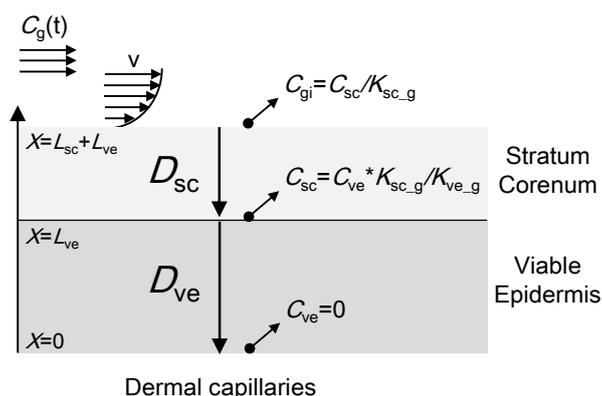
Fig. 4　空気からの経皮吸収の過渡モデル

7.3 経皮暴露に関する暴露係数

7.2 では暴露評価ツール及びモデルについてまとめた。これらツールでの推算式に必要な係数として、経皮暴露に関しては、接触層厚、保持率、移行速度が挙げられた。本項ではこれらの暴露係数について調査してまとめた結果を述べる。

7.3.1 接触層厚

接触層厚は、液体製品の皮膚残留量を求めたり、固体製品の仮想体積（暴露に関与する製品の体積）を求めたりするのに利用可能である。

EC は TGD（Technical guidance document）において、製品層の厚さを 0.01 cm と推定しており（EC 2003）、これは ConsExpo の規定値として採用されている。ECETOC-TRA では製品のカテゴリーによって 0.01 または 0.001 cm としている。固体製品に関しては EHCA によると「多くの製品については、製品材料中の物質の移動を考慮して 0.01 cm（広く認められている規定値であり、既に EU の既存のリスク評価手順に使用されている）から 0.001 cm に低減することができる。製品と持続的な接触をしない限り、層は 0.001 cm が望ましい。0.001 cm という数値は専門家の判定であり、科学的なデータはない。」とされている（EHCA 2012）。これに対し Delmaar ら（2013）は拡散モデルを適用している。

液体の膜厚値はいくつかの液体について、様々な条件下での値が U.S. EPA の暴露係数ハンドブックに公開されている（U.S. EPA 2011）（Table 6）。これによると最大値は 11.87×10^{-3} cm（≒0.01 cm）（鉱油に浸漬した場合）である。

Table 6　選定された液体についての様々な実験条件下での膜厚値（10^{-3} cm）

	鉱油[a]	食用油[b]	浴剤[c]	油/水[d]	水[e]	水/エタノール[f]
最初の接触[g]						
拭取りなし[h]	1.56	2.25	1.74	2.03	2.34	3.25
部分拭取り[i]	0.62	0.82	0.59	1.55	1.83	2.93
完全拭取り[j]	0.27	0.34	0.20	1.38	1.97	3.12
2回目の接触[k]						
拭取りなし[h]	1.40	1.87	1.56	1.60	2.05	2.95
部分拭取り[i]	0.47	0.52	0.48	1.19	1.39	2.67
完全拭取り[j]	0.06	0.07	0.08	0.92	1.32	2.60
浸漬[l]						
拭取りなし[h]	11.87	6.55	6.90	9.81	4.99	6.55
部分拭取り[i]	2.00	1.46	1.55	2.42	2.14	2.93
完全拭取り[j]	-	-	-	-	-	-
雑巾に触れる[m]						
拭取りなし[h]	1.64	1.50	2.04	1.88	2.10	4.17
部分拭取り[i]	0.44	0.34	0.53	1.21	1.48	3.70
完全拭取り[j]	0.13	0.01	0.21	0.96	1.37	3.58
こぼれの除去[n]						
拭取りなし[h]	1.23	0.73	0.89	1.19	-	-
部分拭取り[i]	0.55	0.51	0.48	1.36	-	-
完全拭取り[j]	-	-	-	-	-	-

[a] 密度 = 0.8720 g/cm^3

[b] 密度 = 0.9161 g/cm^3

[c] 密度 = 0.8660 g/cm^3

[d] 密度 = 0.9357 g/cm^3; 水 50%、油 50%

[e] 密度 = 0.9989 g/cm^3.

[f] 密度 = 0.9297 g/cm^3; 水50%、エタノール50%

[g] 最初の接触 = 暴露イベントの間、最初に液体が浸透した布がきれいで乾燥した両方の手の前面と裏面に擦れた。

[h] 拭取りによる故意の液体の除去がないときの皮膚上の液体の保持量の推定値。

[i] 皮膚上の液体の拭取りにより液体が「一部」除去された後の保持量の測定値。
一部拭取りは「5秒間軽く（除去布で拭く）」と決められた。

[j] 皮膚上の液体の拭取りにより液体が「完全に」除去された後の保持量の測定値。
完全拭取りは「10秒以内で可能な限り十分に完全に、可能な限りの量の液体を除去」と決められた。

[k] 2回目の接触 = 最初の接触イベントに皮膚に付着した液体をきれいな布で可能な限り除去した後、2回目に液体が浸透した布が両方の手の前面と裏面に擦れた。

[l] 浸漬 = 片手を容器の液体に浸漬し、取り出し、液滴が容器に戻るのを30秒待った（食用油の場合は60秒）。

[m] 雑巾に触れる = 雑巾を扱っていることを模擬して、暴露イベントの間、最初に液体が浸透した浸漬した布が両手のひらに擦れた。

[n] こぼれの除去 = 対象者はきれいな布を用いて、プラスチック積層板調理台にかけた50 mlの液体を拭取った。

- = データ無し

7.3.2 保持率

保持率（retention factor）は皮膚に製品が付着した割合であり、CHEM-NITE の一定比率付着における皮膚付着率と同様の概念である。Wormuth ら（2006）はパーソナルケア製品中のフタル酸エステルの経皮暴露を見積もるために、Table 7 のような保持率を使用している。

Table 7　パーソナルケア製品と保持率

保持率	パーソナルケア製品
1	防臭剤、香水、アフターシェーブ、スキンケア、化粧品、ベビーローション、ベビーオイル、ベビークリーム
0.5	ベビーパウダー
0.05	ヘアスタイリング
0.25	ネイルケア
0.01	シャンプー、ベビーシャンプー

Wormuth ら（2005）は多環式ムスク香料の外部経皮暴露量を、製品膜の厚さを用いて求めた場合（OECD モデル）と皮膚への製品の保持率を用いて求めた場合（Ford モデル）を比較している。その結果、わずかに違う値が得られたが、これは暴露モデルの結果のばらつきの範囲内であると結論付けている。

7.3.3 移行速度

低分子量物質は材料中から表面、もしくは隣接する媒体中に移行する。移動速度（migration rate）は単位面積及び単位時間あたり抽出される（移行可能な）物質の量（$\mu g/cm^2/h$）、あるいは製品重量及び単位時間あたり抽出される（移行可能な）物質の量（μg/g/h）である。移行速度は、物質の物理化学的特性や材料、媒体、そしてそれらの相互反応に依存する。

測定方法として EC により以下の 3 つの方法が挙げられている（EC 2001）。

・上下逆転（Head-over-heel）撹拌法
・水平振とう（穏和条件）
・水平振とう（厳しい条件）

3 つの違いは機械的処理や抽出媒体の化学的特性の違いによる。これらは乳幼児や児童が柔らかい PVC の玩具を吸ったり噛んだりする時のフタル酸エステルの移行を模擬したものである。したがって経皮暴露の移行速度を評価するためには、実験条件を経皮暴露条件に合わせる必要がある。例えば 30℃の人工汗を抽出媒体とし、より弱い力での機械的処理が必要となる。

服の移行速度の評価方法として、ドイツリスク評価局（BfR）は以下の方法を推奨している。

・0.5 g の洗っていない布地を 25 ml の酸性及び塩基性の人工汗溶液に入れる。
・40℃、90 rpm で 60 分間浸透する。
・布地 1 g または 1 cm^2 あたりの溶液への放出量を定量する。
・暴露推定には最初の 16 時間のより高い値を使用する。

香りつきの玩具に対して BfR は以下の手順を採用している（Masuck et al. 2011）。

・表面が 10cm^2 のディスク
・模擬汗や唾液として、100 ml の超純水
・60 rpm で 60 分間上下逆転（Head-over-heel）撹拌
・移行速度は、

$$MR = \frac{C_{fragrance} \cdot V_{simulant}}{t_{migration} \cdot A_{disc}} \tag{19}$$

ここで、
MR：移行速度（ng/cm^2/min）
$C_{fragrance}$：模擬液体中の香料の濃度（ng/ml）
$V_{simulant}$：模擬液体の体積（ml）
$T_{migration}$：移行過程の時間（min）
A_{disc}：サンプルディスクの面積（cm^2）

・経皮暴露量は、

$$E_{derm} = \frac{MR \cdot A_{contact} \cdot t_{exposure}}{BW} \tag{20}$$

ここで、
E_{derm}：体重 1 kg あたりの香料の経皮暴露量（μg/kg bw/d）
MR：玩具サンプルから汗へ皮膚接触による香料の移行量（ng/cm^2/min）
$A_{contact}$：玩具の皮膚接触面積（cm^2）
$T_{exposure}$：1 日あたりの暴露時間（min/d）
BW：体重（kg）

この方法により、7 種の香りつき玩具に対して、この測定を行い、移行速度を求めている（Table 8）。

Table 8　玩具中の香料の含有量、移行速度、暴露量

香料	沸点 (℃)	サンプル	含有量 (μg/g) (RSD, %)	移行速度 MR (ng/cm^2/min) (RSD, %)	暴露量 (μg/kg bw/d) (暴露経路)
Benzyl alcohol	205	#1 ぬいぐるみ	3.9 (7.6)	13.7 (22.0)	1.1 (Oral)
		#4 人形	1150 (7.8)	100.0	605.0 (Dermal)
Benzyl benzoate	324	#1 ぬいぐるみ	16135 (3.5)	268.0 (18.0)	22.2 (Oral)
		#2 おしゃぶり	9500 (3.2)	181.0	5.0 (Oral)
		#4 人形	298.0 (3.0)	3.4	20.8 (Dermal)
		#6 人形	1093 (4.9)	6.4 (21.0)	38.5 (Dermal)
Coumarin	301	#2 おしゃぶり	130.0 (6.2)	94.0	2.6 (Oral)
		#5 人形	54.5 (2.6)	BLOQ	- (Dermal)
		#7 人形	5.0 (12.6)	BLOQ	- (Dermal)
Linalool	198	#3 人形	9.6 (15.3)	1.4	8.6 (Dermal)
Citral	229	#3 人形	53.5 (14.1)	3.2	19.4 (Dermal)

BLOQ：定量下限以下

Hoffmann と Schupp（2009）はポリウレタンフォームの残留モノマーであるジフェニルメタンジイソシアネート（MDI）への暴露による消費者製品のリスク評価を行っている。フレキシブルポリウレタンフォームの移行について調査した。1-（2-ピリジル）ピペラジン（PP）でコーティングされたグラス繊維フィルターをフレキシブルフォームの両側に 5 日間接触させた。このサンドウイッチ構造はもとの厚さの 75%まで圧縮された。その結果 MDI の移行は検出されず、移行速度は模擬されたワーストケース条件（10ppm MDI）では、9 ng/cm^2/day 以下であった。この値をヒトのアレルギー性接触皮膚炎の NESIL と比較したところ、24ppm まで MDI を含むポリウレタンは重大な毒性リスクを消費者にもたらさないことがわかった。

斎藤ら（2004）は家庭電化製品（テレビ、ビデオ及びチューナー）及び OA 機器（コンピューター本体、コンピューターディスプレイ及びコピー機）から放散される可塑剤・難燃剤の移行速度を測定している。製品表面に吸着材を密着させ、吸着材に移行するフタル酸系可塑剤（DMP、DEP、DiBP、DnBP、BBP、DEHP）及びリン酸系難燃剤（TBP、TCIPP、TCEP、TBEP、TDCPP、TPHP、TCP）計 13 物質の移行速度を調査した。結果を Table 9 に示した。調査対象製品を製造年により「古い製品」と「新しい製品」とに分けた場合、テレビではすべての物質で「古い製品」の方は移行速度が大きいことがわかった。

Table 9　フタル酸エステルとリン酸エステルの製品表面から吸着材への移行速度（$\mu g/m^2/h$）

製品		フタル酸エステル						有機リン酸エステル						
		DMP	DEP	DiBP	DnBP	BBP	DEHP	TBP	TCIPP	TCEP	TBEP	TDCPP	TPHP	TCP
テレビ（n = 8）	最小値	<0.10	<0.10	<0.10	9.7	0.11	1.1	<0.10	0.16	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	-
	中央値	<0.10	0.18	0.34	13.0	0.46	31.0	<0.10	0.42	1.4	<0.10	<0.10	0.33	-
	最大値	0.30	0.80	2.8	86.7	6.2	419	0.17	1.7	13.0	0.32	0.11	6.7	-
	検出率	25%	75%	88%	100%	100%	100%	25%	100%	88%	38%	13%	63%	0%
ビデオテープ（n = 1）		0.11	0.50	0.33	64.1	<0.10	0.91	0.13	0.19	0.29	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10
チューナー（n = 1）		<0.10	0.16	0.11	4.8	0.17	2.1	<0.10	<0.10	0.25	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10
コンピューター（n = 4）	最小値	-	-	-	1.3	<0.10	0.98	-	-	<0.10	-	<0.10	<0.10	<0.10
	中央値	-	-	-	1.9	0.85	11.5	-	-	<0.10	-	0.22	0.54	<0.10
	最大値	-	-	-	4.7	1.4	15.1	-	-	0.27		0.39	0.78	1.0
	検出率	0%	0%	0%	100%	75%	100%	0%	0%	25%	0%	50%	75%	25%
コンピューターモニター（n = 7）	最小値	-	<0.10	-	<0.40	<0.10	0.45	<0.10	-	-	-	<0.10	<0.10	<0.10
	中央値	-	<0.10	-	1.5	<0.10	3.2	<0.10	-	-	-	<0.10	0.69	<0.10
	最大値	-	106	-	5.4	0.32	9.3	0.11	-	-	-	0.28	20.7	5.9
	検出率	0%	43%	0%	86%	43%	100%	14%	0%	0%	0%	29%	71%	14%
コピー機（n = 1）		<0.10	45.3	<0.10	3.1	<0.10	1.6	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	3.2	<0.10

-：全てのサンプルで比検出

7.4 経皮吸収に関する暴露係数

ここでは 7.2 で挙げた暴露評価ツール及びモデルにおいて必要な暴露係数のうち、経皮吸収に関するものについてまとめた。以下に吸収率（7.4.1）、吸収速度、透過係数（7.4.2）について調査した結果を述べる。また、7.4.3 では SVOC に特化して吸収率や吸収速度を調査した結果をまとめている。

7.4.1 吸収率

実験的なデータがない場合はワーストケースシナリオを想定し、投与された化学物質の 100%が吸収されるとする。このリスク評価により暴露レベルが許容可能であれば、経皮吸収を定量的に推定する必要はない。そうでない場合は次の段階の暴露評価が必要となる。欧州の規制当局では分子量と log K_{ow} に基づいた経皮吸収割合の基準を用いている（EC 2004）（Table 10）。

Table 10　分子量と log K_{ow} に基づいた経皮吸収率の基準

吸収率	条件
10%	分子量 500 以上かつ log K_{ow}＜-1 または 4＜log K_{ow}
100%	上の条件以外

本調査で対象とした SVOC は分子量が概ね 500 以下であり、この条件によると文献値がない場合 100%の経皮吸収となる。

デンマーク家畜食品局（DVFA）（2003）は、フタル酸のヒトへの暴露に関する報告書において、経皮、経口、経皮の生物学的利用能（bioavailability）を各フタル酸エステルの EU リスク評価書（EU-RAR）から引用してまとめている（Table 11）。この値は、吸収率として使用することができる。

Table 11　フタル酸エステルの経皮経路の生物学的利用能（%）

集団	DBP	DEHP	DINP	DIDP	BBP
大人	100	5	0.5*	0.5*	5
乳幼児	100	5	0.5*	0.5*	5

*DEHP の 1/10 と想定している。

In vitro 研究の結果によるとヒト皮膚の DEP の吸収率は 72 時間で 4.8%と報告されている（Mint et al. 1994）。Koniecki ら（2011）はこの結果に基づいて、化粧品やパーソナルケア製品に含まれるフタル酸エステルへの経皮暴露レベルを推算するのに、吸収率 5%を採用している（7.5.2）。

7.4.2 吸収速度、透過係数

吸収速度や透過係数は数多くの in vitro、in vivo 研究によって動物やヒトを対象として求められている。これらを用いて 7.2 で述べたようなモデルやツールにより様々な暴露評価が可能である。また、これらの実験データと化学物質の物理化学的特性から QSARs（定量的構造活性相関）を用いることによって推算されている。

7.4.2.1 in vitro 研究及び in vivo 研究

最も信頼性の高いデータはボランティアのヒトの皮膚による in vivo 試験による。しかし、技術的、倫理的理由によりこれらの研究は限られており、厳しく規制されている。測定方法は OECD により in vivo 試験に関しては OECD Test Guideline 427（OECD 2004a）が、in vitro 試験に関しては OECD Test Guideline 428（OECD 2004b）が採択されている。

In vitro 研究は in vivo の経皮吸収と通常良く一致するが、脂質性の高い物質は実験後も皮膚に残留するという問題があるため、in vitro データをリスク評価にどのように適用するかについては議論されている。皮膚中の濃度を吸収量に含めて求められていれば in vitro のデータもリスク評価に用いてもよいと考えられる。ただし皮膚中の残留物の動態についても評価する必要がある。

In vitro 経皮吸収研究はヒト皮膚を用いて行うのが望ましいが、ブタ皮膚は代替として適切と考えられている。ラット皮膚はヒト皮膚よりも吸収しやすいのでより保守的な想定となる。in vivo のラットの経皮吸収データ、in vitro のラットとヒトのデータがある場合、ヒトの in vivo 吸収データは以下の式に基づいて計算される（EC 2004, van Ravenzwaay 2004）。

$$In\ vivo\text{ヒト吸収} = in\ vivo\text{ラット吸収} \times \frac{in\ vitro\text{ヒト吸収}}{in\ vitro\text{ラット吸収}} \tag{21}$$

SVOC の in vitro、in vivo 研究による吸収速度、透過係数等のデータは 7.4.3 にまとめた。

7.4.2.2 経皮透過の推定/予測

実測による経皮透過の調査研究はコストがかかるため、経皮透過の予測に関する研究が進められている。経皮透過係数の推定には、QSARs を用いる。この場合の QSARs は、QSPeRs や QAPRs（quantitative structure - permeability relationships）としても表されることがある。

Magnusson ら（2004）は最大経皮吸収速度（maximum flux）を推測するための基準を Table 12 のように提案している。

Table 12　物理化学的特性による最大吸収速度の分類

分類（$\log J_{max}$（$mole/cm^2/h$））	物理化学的特性
良い（$\log J_{max} > -5.52$）	MW≦152, log S＞−2.3, HB≦5, log K＜2.6, MP≦432
中間（$-8.84 < J_{max} < -5.52$）	-
悪い（$\log J_{max} < -8.84$）	MW＞213, log S＜−1.6, HB≧4, log K＞1.2, MP≧223

MW：分子量

MP（°K）：融点

K：オクタノール-水分配係数

S（モル濃度）：水溶解度

HB：水素結合可能な原子数（number of atoms available for H-bonding）

7.4.2.3 データベース

- **EDETOX database**

EDETOX プロジェクトにより経皮透過研究の詳細を知ることができるデータベースがまとめられている（http://research.ncl.ac.uk/edetox/）（EDETOX undated）。このデータベースは、文献から in vivo と in vitro の経皮吸収と分布のデータを対象となる化学物質の物理化学データと合わせてまとめたもので、320 物質について 4800 以上の研究が含まれている。これらの研究は、以下のクライテリアに基づいて評価されている。

・（使用された化学物質の）化学物質濃度
・投与量（皮膚に塗布された化学物質の体積）
・負荷（単位面積あたりに加えられた化学物質の量）
・面積（化学物質が塗布された皮膚面積）
・媒体（適用媒体）
・種（研究に使用された動物の種）
・暴露時間（化学物質が皮膚上に残された時間の長さ）
・分析方法（結果を得た方法）
・レセプター液（皮膚の裏面を浸した媒体）
・温度（in vitro 試験の間のレセプター液、皮膚、水槽の温度）

なお、これらのクライテリアを満たす研究は全体の半分以下である。

- **最大吸収速度**

最大吸収速度については 278 の物質についてデータベースがまとめられており（Magnusson et al. 2004b）、以下のホームページ上の補足情報から入手することができる。

http://www.nature.com/jid/journal/v122/n4/suppinfo/5602287s1.html?url=/jid/journal/v122/n4/full/5602287a.html

7.4.3 SVOC の経皮吸収に関する暴露係数

ここで調査の対象とする SVOC は日本における実態調査の結果を参考に選定した。斎藤ら（2008）は、東京都内の住宅、オフィスビルの室内空気及び外気の SVOC 実態調査結果（1999 年～2002 年）をまとめ、空気中から 40 物質の SVOC が検出されたと報告している。これらは、フタル酸エステル類 8 種、リン酸エステル類 10 種、ビスフェノール A、アルキルフェノール類 3 種、臭素系難燃剤 9 種、有機リン系殺虫剤 4 種、ペルメトリン、フェノブカルブ、クロルデン類 3 種である。

経皮吸収に関する暴露係数の調査は、EDETOX データベースや文献検索によって行った。データを入手できた物質は、DMP、DEP、DnBP、DEHP、クロルピリホス、ダイアジノン、TDCP である。暴露係数として、皮膚残留率、吸収率、定常状態吸収速度、透過係数、ラグタイムについてまとめた。

7.4.3.1 DMP

Table 13 に DMP の in vitro 試験の条件と経皮吸収に関する暴露係数について示した。

Scott ら（1987, 1989）はヒトとラットの表皮膜を使用して、未希釈のフタル酸ジエステル（DMP、DEP、DBP、DEHP）の吸収について調査している。その結果、ラット皮膚はヒト皮膚に比べてフタル酸エステルを透過しやすいことがわかった。また、脂溶性が高く、水溶性が低いほど吸収率は低下した。DMP の透過係数（$\times10^{-5}$ cm/h）は、ヒト 3.32±0.54、ラット 34.50±3.51、定常状態吸収速度（μg/cm^2/h）は、ヒト 39.51±6.43、ラット 410.55±41.77 であった。

7.4.3.2 DEP

Table 14 に DEP の in vitro 試験の条件と経皮吸収に関する暴露係数について示した。

Scott ら（1987, 1989）によると、DEP の透過係数（$\times10^{-5}$ cm/h）は、ヒト 1.14±0.10、ラット 37.00±8.3、定常状態吸収速度（μg/cm^2/h）は、ヒト 12.75±1.12、ラット 413.67±92.79 であった。

Frasch ら（2007）は、DEP の原液の透過係数や定常状態吸収速度、ラグタイムを 2 つの研究所で測定して、また、1 つの研究所では DEP の飽和水溶液の値との比較を行っている。その結果、吸収速度は飽和水溶液の場合、原液の 1.9 倍であった。最大定常状態吸収速度は原液と飽和水溶液で同じになると想定できる。しかし、バリア特性への媒体の影響が顕著な場合この想定は成り立たない。水自体も透過を促進することが知られているため、飽和水溶液の吸収速度が高くなった要因は水の影響があるという仮説を立てている。

Pan ら（2014）は、ヌードマウスとブタの背部の全層皮膚を利用し、皮膚透過を Franz 拡散セルにて測定したところ、DEP の吸収速度はヌードマウスで 96.5 nmol/cm^2/h、ブタ 26.9 nmol/cm^2/h となった（それぞれ 21.4 µg /cm^2/h、5.97 µg /cm^2/h）。一方、皮膚蓄積量を測定したところ、ヌードマウス 1.37 nmol/mg、ブタ 0.13 nmol/mg となり、皮膚への蓄積が確認された。

以上の報告から、水によるバリア特性の影響を考慮すると、Frasch（2007）らの報告値の吸収速度 22.7 µg /cm^2/h が安全を見積もった最大吸収速度と考えることができる。また、皮膚貯留も考慮に入れる必要があるといえる。

7.4.3.3 DnBP

Table 15 に DnBP の in vitro 試験の条件と経皮吸収に関する暴露係数について示した。

Scott ら（1987, 1989）によると DnEP の透過係数（×10^{-5} cm/h）は、ヒト 0.23±0.06、ラット 8.95±0.09、定常状態吸収速度（µg/cm^2/h）は、ヒト 2.40±0.63、ラット 93.35±0.94 であった。

Pan ら（2014）は、ヌードマウスとブタの背部の全層皮膚を利用し、皮膚透過を Franz 拡散セルにて測定したところ、DnBP の吸収速度はヌードマウスで 94.7 nmol/cm^2/h、ブタ 11.9 nmol/cm^2/h となった（それぞれ 26.3 µg /cm^2/h、3.31 µg /cm^2/h）。一方、皮膚蓄積量を測定したところ、ヌードマウス 10.8 nmol/mg、ブタ 0.41 nmol/mg となり、皮膚への蓄積が確認された。

Payan ら（2001）によると、吸収速度は毛ありラットの場合、26.4 µg/cm^2/h、毛なしラットの場合、38.8 µg/cm^2/h となっている。

7.4.3.4 DEHP

Table 16 に DEBP の in vitro 試験の条件と経皮吸収に関する暴露係数について示した。

Scott ら（1987, 1989）によると、DEP の透過係数（×10^{-5} cm/h）は、ヒト 0.57±0.12、ラット 2.28±0.23、定常状態吸収速度（µg/cm^2/h）は、ヒト 5.59±1.18、ラット 22.37±2.26 であった。

Pelling ら（1997）はラットの皮膚を用いて DEHP の表皮膜と真皮の透過について調査している。レセプター液はリン酸緩衝生理食塩水（PBS）と 50%エタノール/水を使用している。その結果、レセプター液に PBS を使用した場合に比べて 50%エタノール/水を使用した場合、表皮は透過係数や吸収率が大きい（40～80 倍）のに対し、真皮は大きく変わらなかった（2～3 倍）。50%エタノール/水はラットの皮膚層の透過性を高めることがわかり、適切なレセプター液選択の公式化のために更なる基礎データが必要としている。

Wester ら（1998）は分離されかん流された豚皮膚組織片（IPPSF）の経皮吸収とヒトの in vivo 試験を比較している。その結果、かん流液からは 0.14±0.1%、皮膚からは 3.7±2.5%（文

中では 3.8±0.1%）回収され、推定皮膚吸収は 3.9±2.4%となった。一方、ヒトの in vivo 経皮吸収は 1.8±0.5%となっている。

Ng ら（1992）は無毛モルモットの in vitro 試験と in vivo 吸収及び代謝について調査した。その結果、塗布された DEHP のほとんどは皮膚に残留し、投与量のわずかな割合しかレセプター液に分配しないことがわかった。

Pan ら（2014）はヌードマウスとブタの背面部の全層皮膚を利用し、皮膚透過を Franz 拡散セルにて測定したところ、DEHP の透過は確認されず、皮膚への蓄積が確認された（ヌードマウス 12.0 nmol/mg、ブタ 0.82 nmol/mg）。毛包には 15 nmol/cm^2 に蓄積しておりこれは DBP や DEP と比較して非常に大きい値であった。

Buist ら（2010）は無限投与のデータから有限投与状態を予測するモデルを開発し、このモデルを評価するため、無限投与、有限投与条件両方での経皮吸収実験を行っている。In vitro 試験は OECD Test Guideline 428 に基づいている。DEHP に関しては、*Kp* の測定値は 0.08×10^{-3} cm/h となり、これを角質層への分布を考慮して補正すると、101×10^{-3} cm/h となった。一方、QSAR で計算した値は、Table 17 のようになり、補正した値が近い値になることが確認された。また、吸収率は 82%（膜 77%、レセプター4.4%）であった。

Table 17　DEHP の透過係数 *Kp*（10^{-3} cm/h）

測定値		QSAR による計算値			
未補正	補正	P&G	$P\&G_a$	Pat	Pat_a
0.08±0.03	101±35	7100	129	500	104

P&G：Potts と Guy（1992）による QSAR

Pat：Patel（2002）による QSAR

$P\&G_a$/Pat_a：Cleek と Bunge（1993）による補正

経皮により塗布され、暴露後、皮膚に残留した化学物質が、体内に吸収されるか、全身投与の一部に含めるべきかについては議論の対象となっている。Chu ら（1996）は、in vivo 試験により皮膚貯蓄と吸収量との継時的な関係を調査した。その結果、皮膚に残留した化学物質量は時間とともに減少するのに対し（生存皮膚における残存率は 24 時間後に 11.1%、7 日後に 0.66%）、尿や糞中の積算投与量割合は増加した（吸収率は 24 時間後に 12.8%、7 日後に 18.9%）。このことから皮膚に残った化学物質は徐々に体循環に入るため、全投与量の一部として考慮すべきであることがわかった。

媒体として、液体ではなく固体を用いた研究はあまりない。Deisinger ら（1998）は PVC フィルムからの DEHP のラットの皮膚の吸収速度を in vivo 試験により求めた。吸収された量と暴露サイトに残留した量を合計して吸収速度を求めたところ、0.24 μg/cm^2/h であった。

篠原ら（2014）は壁紙に接触させた人工皮膚を透過した DHEP を吸着材に捕集して皮膚透過速度定数を求めたところ、3.5×10^{-11} m/sec（1.3×10^{-5} cm/h）であった。また、壁紙と皮膚中濃度から皮膚-建材分配係数 $K_{skin\text{-}material}$ を求めたところ、6.1×10^{3} であった。

7.4.3.5 クロルピリホス

Table 18 にクロルピリホスの in vitro 試験の条件と経皮吸収に関する暴露係数について示した。

Griffin ら（2000）はクロルピリホスの商用溶液を水で希釈したものと標準品をエタノールで希釈して同濃度にしたものについて経皮吸収の in vitro 試験を行い、吸収速度や透過係数を求めている。吸収速度は商用溶液の場合、9.0 nmol/cm^2/h（3.2 µg/cm^2/h）、エタノール希釈標準品の場合、4.9 nmol/cm^2/h（1.7 µg/cm^2/h）となった。この要因として、ドナー液がバリア機能を変えていることやドナー液の揮発速度の違いによりクロルピリホス濃度が変わったことが影響していると考えている。したがってリスク評価の際にはドナー液の影響も考慮すべきとしている。また、回収率を求めたところ 24 時間後に皮膚表面に投与量の 56%及び 66%が残留していた、また、皮膚内には 15%及び 10%が貯留され、、長期にわたり放出される可能性が示唆された。

7.4.3.6 ダイアジノン

Wester ら（1993）はダイアジノンの経皮吸収を調査するため、ボランティアに対し 24 時間、アセトン溶媒のダイアジノンを前腕または腹部に、羊毛脂中のダイアジノンを腹部に塗布し、7 日間の全排尿サンプルを採取した。その結果、経皮吸収は 2.87±1.16%から 3.85±2.16%となった。暴露部位や塗布媒体による統計的有意差はみられなかった。ヒト皮膚を用いた In vitro 試験においては、24 時間の暴露によりレセプター液に 14.1±9.2%濃縮した。In vitro 試験と in vivo 試験において吸収された質量の計算値は同じ（0.035 mg/cm^2）となった。

7.4.3.7 TDCP

Table 19 に TDCP の in vitro 試験の条件と経皮吸収に関する暴露係数について示した。

Hughes ら（2001）は難燃剤の経皮吸収を in vitro 試験で調査した。対象物質は、臭素系難燃剤の DBDPO と塩素系難燃剤の TDCP としている。TDCP は 73-85%が皮膚やレセプター液に吸収され、2-20%の吸収（皮膚内）であった DBDPO と比較して、皮膚透過が顕著であることがわかった。これは TDCP の分子量と $\log K_{ow}$ が低いことによると考えられている。

Table 13　DMP の in vitro 試験の条件と経皮吸収に関する暴露係数

ドナー液	種	部位	膜	レセプター液	暴露時間（調査時間）	皮膚残留率（%）	吸収率（%）	吸収速度（μg/cm²/h）	透過係数（cm/h）	ラグタイム（h）	文献
原液	ヒト	腹部	分離表皮	50%エタノール/水	30（30）	-	-	39.51	3.32×10^{-5}	0.1	Scot 1987 1989
原液	ラット	背部	分離表皮	50%エタノール/水	8（8）	-	-	410.55	34.50×10^{-5}	0.5	

Table 14　DEP の in vitro 試験の条件と経皮吸収に関する暴露係数

ドナー液	種	部位	膜	レセプター液	暴露時間（調査時間）	皮膚残留率（%）	吸収率（%）	吸収速度（μg/cm^2/h）	透過係数（cm/h）	ラグタイム（h）	文献
原液	ヒト	腹部	分離表皮	50%エタノール/水	30（30）	-	-	12.75	1.14×10^{-5}	6	Scot 1987 1989
原液	ラット	背部	分離表皮	50%エタノール/水	8（8）	-	-	413.67	37.00×10^{-5}	1.1	
原液	毛なしモルモット	背部	350 µm	HBSS（ハンクス液）	4-6（4-6）	-	-	23.92	2.14×10^{-5}	0.41	Frasch 2007
原液	毛なしモルモット	背部	315 µm	HBSS（ハンクス液）	5（5）	-	-	11.77	1.05×10^{-5}	0.64	
飽和水溶液	毛なしモルモット	背部	315 µm	HBSS（ハンクス液）	5（5）	-	-	22.74	2.75×10^{-2}	1.28	
5.4mM 40%エタノール/水	ヌードマウス	背部	全層皮膚	40%エタノール/水	12（12）	-	-	21.4	-	-	Pan 2014
5.4mM 40%エタノール/水	ブタ	背部	全層皮膚	40%エタノール/水	12（12）	-	-	5.97	-	-	

Table 15　DnBP の in vitro 試験の条件と経皮吸収に関する暴露係数

ドナー液	種	部位	膜	レセプター液	暴露時間（調査時間）	皮膚残留率（%）	吸収率（%）	吸収速度（µg/cm²/h）	透過係数（cm/h）	ラグタイム（h）	文献
原液	ヒト	腹部	分離表皮	50%エタノール/水	30（30）	-	-	2.40	0.23×10^{-5}	2.9	Scot 1987 1989
原液	ラット	背部	分離表皮	50%エタノール/水	8（8）	-	-	93.35	8.95×10^{-5}	0.4	
原液	毛なしラット	背部	全層皮膚	RPMI & 2% bovine albumin & 1% antibiotics	24（24）	-	-	38.8	-	-	Payan 2001
原液	毛ありラット	背部	全層皮膚	RPMI & 2% bovine albumin & 1% antibiotics	24（24）	-	-	26.4	-	-	
5.4mM 40%エタノール/水	ヌードマウス	背部	全層皮膚	40%エタノール/水	12（12）	-	-	26.3	-	-	Pan 2014
5.4mM 40%エタノール/水	ブタ	背部	全層皮膚	40%エタノール/水	12（12）	-	-	3.31	-	-	

Table 16　DEHP の in vitro 試験の条件と経皮吸収に関する暴露係数

ドナー液	種	部位	膜	レセプター液	暴露時間（調査時間）	皮膚残留率（%）	吸収率（%）	吸収速度（μg/cm²/h）	透過係数（cm/h）	ラグタイム (h)	文献
原液	ヒト	腹部	分離表皮	50%エタノール/水	72（72）	-	-	5.59	0.57×10^{-5}	3.1	Scot 1987 1989
原液	ラット	背部	分離表皮	50%エタノール/水	53（53）	-	-	22.37	2.28×10^{-5}	3.9	
アセトン	ラット	背部	分離表皮	50%エタノール/水	72（72）	-	50.5	-	94.6×10^{-5}	2.58	Pelling 1997
アセトン	ラット	背部	分離真皮	50%エタノール/水	72（72）	-	5.6	-	9.83×10^{-5}	1.17	
アセトン	ラット	背部	分離表皮	PBS	72（72）	18.8	1.2	-	1.30×10^{-5}	2.47	
アセトン	ラット	背部	分離真皮	PBS	72（72）	51.5	1.7	-	4.76×10^{-5}	0.91	
エタノール	ブタ	背部	全層皮膚	ブタ全血	8（8）	18.2	0.14	-	-	-	Wester 1998
35.6 nmol/cm² アセトン	モルモット	背中	0.2 mm 採皮	HHBSS、ゲンタマイシン、BSA	24（24）	41	6.1	-	-	-	Ng 1992
35.6 nmol/cm² アセトン	モルモット	背中	0.2 mm 採皮	蒸留水	24（24）	40.2	5	-	-	-	
153 nmol/cm² アセトン	モルモット	背中	0.2 mm 採皮	HHBSS、ゲンタマイシン、BSA	24（24）	37.5	2.4	-	-	-	
5.4mM DEHP, 40% エタノール/水	ヌードマウス	背面	全層皮膚	40%エタノール/水	12（12）	-		0	-	-	Pan 2014
5.4mM DEHP, 40% エタノール/水	ブタ	背面	全層皮膚	40%エタノール/水	12（12）	-		0	-	-	
2.47 μg/ml 水溶液	ヒト	腹部	表皮	生理食塩水	有限：8（8） 無限：48-51（48-51）	77	4.4	-	8.0×10^{-5} 101×10^{-3}（補正）	0	Buist 2010

Table 18　クロルピリホスの in vitro 試験の条件と経皮吸収に関する暴露係数

ドナー液	種	部位	膜	レセプター液	暴露時間（調査時間）	皮膚残留率（%）	吸収率（%）	吸収速度（μg/cm^2/h）	透過係数（cm/h）	ラグタイム（h）	文献
クロルピリホス商用溶液（1648 μmol/ml キシレン、111-TCE 溶媒）を水で希釈し、52150 nmol/ml にしたもの	ヒト	乳房	全層皮膚	50%エタノール/水	24（24）	15（内部） 56（表面）	20	3.2	2.5×10^{-4}	-	Griffin 2000
クロルピリホス標準品をエタノールで希釈し、52150 nmol/ml にしたもの	ヒト	乳房	全層皮膚	50%エタノール/水	24（24）	10（内部） 66（表面）	11	1.7	1.1×10^{-4}	-	

Table 19　TDCP の in vitro 試験の条件と経皮吸収に関する暴露係数

ドナー液	種	部位	膜	レセプター液	暴露時間（調査時間）	皮膚残留率（%）	吸収率（%）	吸収速度（μg/cm²/h）	透過係数（cm/h）	ラグタイム（h）	文献
20 nmol アセトン媒体	毛なしマウス	背部	220 µm	HEPES-buffered HBSS & 10% FBS	24（24）	27.7（内部） 11.4（表面）	57.2	-	-	-	Hughes 2000
100 nmol アセトン媒体	毛なしマウス	背部	220 µm	HEPES-buffered HBSS & 10% FBS	24（24）	33.1（内部） 17.9（表面）	45.3	-	-	-	
200 nmol アセトン媒体	毛なしマウス	背部	220 µm	HEPES-buffered HBSS & 10% FBS	24（24）	34.5（内部） 25.2（表面）	38.7	-	-	-	

7.5 事例研究

7.5.1 背景

これまでの調査により、消費者製品からの化学物質の皮膚への移行に関する暴露係数やSVOC の経皮吸収に関する暴露係数を入手した。消費者製品に含まれる SVOC のうちフタル酸エステルに関しては化粧品、パーソナルケア製品等について経皮暴露評価が行われ報告されている。一方、固体製品への接触による経皮暴露量は一般的には他の経路と比較して小さいとされている。しかし斎藤ら（2004）の報告にあるように、家庭電化製品や OA 機器の表面から DEHP 等が検出されており（Table 9）、これは PVC 製品等に含まれる DEHP が空気を介してこれらの製品に吸着した可能性が考えられる。そこで本調査では、家庭電化製品や OA 機器への直接接触による DEHP の経皮暴露量を見積もることを目的とし、事例としてデスクワークにおけるコンピューター製品等からの DEHP への経皮暴露を想定して経皮暴露評価及びリスク評価を行った。

7.5.2 既往研究

まず既往研究における経皮暴露評価事例を紹介する。Koniecki ら（2011）はカナダの市場にある 252 の化粧品やパーソナルケア製品に含まれるフタル酸エステル（DMP、DEP、DiBP、DnBP、DEHP）の含有量を調査し、経皮暴露量（吸収量）を評価した。経皮暴露量（μg/kg bw/d）は、製品中フタル酸エステル濃度と一回当たりの使用量、使用頻度、保持率、経皮吸収率の積を体重で除して求めている。吸収率は DEP の吸収率に基づいて 5%としている（ただし、マニキュア液の場合は 0.6×2%を採用している）。結果を Table 20 に示した。

Table 20　カナダ人の化粧品やパーソナルケア製品に含まれるフタル酸エステルへの日常暴露量の推定

製品の種類	使用量（g/使用）	使用頻度（回/日）	保持率	暴露量推定（μg/kg bw/d）[a]				
				DMP	DEP		DnBP	DEHP
				Max	Median	Max	Max	Max
香水	0.61	3	1		2.6	39.0		0.8
ローション	8	1	1			37.0		
ヘアケア	5	1	0.1			0.5	0.015	
防臭剤	0.5	1	1	0.030		1.5		
マニキュア液	0.25	0.28	1				0.34	0.01
洗顔料	2.5	2	0.1			0.12		0.01
計（大人女性）[b]				**0.03**	**2.6**	**78**	**0.36**	**0.82**
ベビーローション	1.4	0.14	1			0.37		0.01
ベビーシャンプー	0.51	0.27	0.01			0.001		
ベビーおむつクリーム	1.4	1.72	1			20		
ベビーオイル	1.3	1.57	1			0.10		
計（0.5-4 歳）[c]						**20**		**0.01**
ベビーローション	1.4	0.14	1			0.75		0.02
ベビーシャンプー	0.51	0.27	0.01			0.003		
ベビーおむつクリーム	1.4	1.72	1			41		
ベビーオイル	1.3	1.57	1			0.21		
計（0-6 カ月）[d]						**42**		**0.02**

a 定量下限（10 μg/g 以下）の場合は暴露量を推定していない

b 体重 60 kg

c 体重 15.5 kg

d 体重 7.5 kg

7.5.3 方法

デスクワークにおけるコンピューター製品等からの DEHP への経皮暴露を推定することとし、デスクワークにおけるマウスやキーボードの使用を想定し、手への直接接触による暴露量を推算した。同時に、デスクマットとして PVC シートを使用したとして、デスクマットと腕の直接接触による経皮暴露量も推算した。

暴露量推定には CHEM-NITE のモデルを用い、マウス、キーボードに関しては一定比率付着モードにより、デスクマットについては仮想体積モードと経皮吸収モードにより算出した。使用した各種係数は Table 21 のとおりである。

リスク評価は環境省の化学物質の環境リスク初期評価ガイドライン（環境省 2002）と厚生労働省（2000）の TDI との比較に基づいて行った。

Table 21　使用した係数の値

使用した係数	値	文献
家電製品からの移行速度	0.45 μg/m^2/h（最小） 419 μg/m^2/h（最大）	斎藤 2004
経皮吸収率	5%	DVFA 2003
接触層厚	0.001 cm	EHCA 2012
PVC シート 厚さ DEHP 含有量 DEHP 経皮吸収速度	 0.0508 cm 25.5 mg/cm^2 0.24 μg/cm^2/h 0.048-0.12 μg/cm^2/h（全身）	Deisinger 1998
ヒト/ラット吸収速度係数	0.25	Scot 1989
体重	80 kg	U.S. EPA 2011
手の表面積 男性 女性	 0.107 m^2（中央値） 0.089 m^2（中央値）	
腕の表面積割合 男性 女性	 0.314 m^2（中央値） 0.237 m^2（中央値）	
キーボートキー面積	2.25 cm^2	測定値
製品使用時間 キーボード マウス デスクマット	 4 h/d 4 h/d 8 h/d	推測値

7.5.4 結果

7.5.4.1 暴露量推定

・ マウス及びキーボードからの経皮暴露量

マウスへの暴露面積は、手の表面積の 1/4（片手、手のひら）が接触するとして男女平均値を用いて（0.107+0.089）/2/4＝0.0245 m^2。移行速度は 0.45-419 μg/m^2/h、1 日 4 時間の暴露で付着量は 0.45-419×0.0245×4＝0.044-41.1 μg/d となる。

キーボードへの暴露面積は、常に 1 つのキーに接触しているとして 0.000225 m^2。移行速度は 0.45-419 μg/m^2/h、1 日 4 時間の暴露で付着量は 0.45-419×0.000225×4＝0.00041-0.377 μg/d となる。

これらを合計すると、付着量は 0.045-41.4 μg/d となり、吸収率を 5%、体重 80 kg とすると、経皮暴露量は 2.8×10^{-5}-0.0259 μg/kg bw/d となる。最大値の 0.0259 μg/kg bw/d は既往研究の暴露量 0.01-0.8 μg/kg bw/d の範囲であった。

・ デスクマットからの経皮暴露量

デスクマットへの暴露面積は、腕の表面積の 1/4（両腕、前腕部の下面）が接触するとして、男女平均値を用いて（0.314+0.237）/2/4＝0.0689 m^2 となる。

DEHP 濃度は 25.5/0.0508＝502 mg/cm^3 であるから、仮想体積モードでは接触層厚を 0.001 cm、吸収率を 5%、体重 80 kg とすると、502×10^3×0.001×0.0689×10^4×0.05/80＝216 μg/kg bw/d となる。

一方、経皮吸収速度モードを用いると、ヒトの経皮吸収速度は 0.24 μg/cm^2/h（ラットの経皮吸収速度）とヒト/ラット吸収速度係数 0.25 を用いて、0.24×0.25＝0.060 μg/cm^2/h となる。1 日 8 時間接触すると、0.060×8×0.0689×10^4/80＝4.1 μg/kg bw/d となる。この値は皮膚への残留も含むため、全身への吸収量は 0.048-0.12 μg/cm^2/h（全身）を用いると 0.82-2.1 μg/kg bw/d となる。この値は既往研究の暴露量の最大値の 2 倍以上と高い値となった。

仮想体積モードと経皮吸収モードを比較すると、それぞれ 216 μg/kg bw/d と 0.82-2.1 μg/kg bw/d となり大きく異なった。経皮吸収モードに用いた吸収速度が実験値であるのに対し、仮想体積モードで用いた接触層厚は科学的根拠のない推定値であるため、経皮吸収モードの値がより正確であるとすると、仮想体積モードでは過大評価されていると考えられる。なお、経皮吸収モードの値 0.82-2.1 μg/kg bw/d から接触層厚を求めると 3.8×10^{-6}-9.5×10^{-6} cm となった。

・ 経皮暴露量合計値

マウス及びキーボードとデスクマットからの DEHP の経皮暴露量の合計値について、マウス及びキーボードの経皮暴露量の最大値とデスクマットの経皮吸収モードの最大値を採用した場合、2.1 μg/kg bw/d となる。

7.5.4.2 リスク評価

環境省（2002）によると DEHP の有害性に関しては、ラットに 0、5、50、500、5000ppm を食餌に添加して投与した結果、500ppm 以上の郡の雄ラットで睾丸セルトリ細胞空砲化の発生頻度の増加が認められ、50ppm を摂取量に換算した 3.7 mg/kg/day が NOAEL とされている。このときの経口投与の全身への吸収率を 100%と仮定し、MOE（Margin Of Exposure＝NOAEL/経皮暴露量合計値（2.1 μg/kg bw/d）/10（動物実験結果のため））を求めると 178 となり、判定は「現時点では作業は必要ないと考えられる」（MOE100 以上）となった。

厚労省（2000）では上記の精巣毒性や生殖毒性試験における NOAEL（14 mg/kg/day）から不確実性 100 を適用して DEHP の TDI を 40-140 μg/kg/d としている。この値と比較しても算出された値（2.1 μg/kg bw/d）は低いことがわかる。

本事例に関してはデスクワークを対象としているが、斎藤ら（2004）の報告に基づくと様々な製品表面に DEHP をはじめとする SVOC が吸着している可能性があるため、これらとの接触による経皮暴露をトータルで評価する必要があると考えられる。また、本事例では皮膚への蓄積量を考慮しておらず、また感作や刺激による皮膚炎のような有害性をエンドポイントとしたリスク評価は行っていない。これらについては今後の課題として引き続き調査が必要である。

7.6 まとめと今後の課題

本調査では既往の論文や報告書をもとに、消費者製品に可塑剤や難燃剤等の添加剤等として含まれる SVOC の経皮暴露評価を行うために必要なデータのうち、SVOC の皮膚への移行段階と吸収段階に注目し、経皮暴露と経皮吸収に関する暴露係数を中心にデータを収集した。まず、必要な暴露係数の情報を得るために既存の暴露評価ツールやモデルを調査し、CHEM-NITE、ConsExpo、ECETOC-TRA、E-FAST 等について解説した。これらのモデルにおいて、経皮暴露に関する暴露係数としては、接触層厚、保持率、移行速度が必要であった。接触層厚については、U.S. EPA により付着した液体の層の測定値が示されている。一方、EHCA は接触層厚を 0.01 や 0.001 cm と推定している。ただし、これらは科学的根拠に基づいたものではないことに注意が必要である。特に固体製品の場合は、物質内での拡散係数を用いた拡散モデルの適用が望ましいといえる。移行速度は乳幼児の経口摂取の測定法が確立されているため、汗を介した経皮移行の測定法として流用できると考えられた。また、吸着材を直接接触させることにより製品からの移行を見積もることができるが、皮膚と吸着材の違いを考慮する必要がある。吸着剤の代わりに人工皮膚を用いることでより正確な移行速度を求めることができると考えられる。経皮吸収に関する暴露係数としては、吸収率や吸収速度、透過係数が必要となることがわかった。原液や水溶液を媒体とした吸収に関する研究は数多くなされており、データベースもまとめられている。また、QSAR により推測も可能であるが、脂溶性の高い SVOC については適用が難しく、皮膚への蓄積も考慮する必要がある。皮膚への蓄積はリスク評価の際、感作や刺激による皮膚炎のような有害性をエンドポイントとする場合、重要となると考えられる。また、簡易なモデルでは定常状態を仮定しているが、過渡状態での透過を推算することでより正確な暴露評価が可能となる。一方で、固体製品からの移行や吸収に関するデータは限られている。そこで、固体製品からの移行や吸収を測定するための方法を確立する必要があるといえる。その他の課題としては、消費者製品から発生する SVOC の空気や粒子を介した間接的な暴露も考慮していく必要がある。

8. 参考文献

・ Bremmer HJ, van Veen MP. Children's toys fact sheet. To assess the risks for the consumer. **2002**, http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/612810012.pdf, accessed 23 February 2015.

・ Bremmer HJ, Prud'homme de Lodder LCH, van Engelen JGM. Cosmetics fact sheet. To assess the risks for the consumer, updated version for ConsExpo 4. **2006a**, http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/320104001.pdf, accessed 23 February 2015.

・ Bremmer HJ, Blom WM, van Hoeven-Arentzen PH, Prud'homme de Lodder LCH, van Raaij MTM, Straetmans EHFM, van Veen MP, van Engelen JGM. Pest control products fact sheet. To assess the risks for the consumer. Updated version for ConsExpo 4. **2006b**, http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:12991&type=org&disposition=inline&ns_nc=1, accessed 23 February 2015.

・ Bremmer HJ, van Engelen JGM. Paint products fact sheet. To assess the risks for the consumer. Updated version for ConsExpo 4. **2007**, http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/320104008.pdf, accessed 23 February 2015.

・ Buist HE, van Burgsteden JA, Freidig AP, Maas WJM, van de Sandt JJM. New in vitro dermal absorption database and the prediction of dermal absorption under finite conditions for risk assessment purposes. Regulatory Toxicology and Pharmacology 57(2-3), 200-209, **2010**.

・ Chu I, Dick D, Bronaugh R, Tryphonas L. Skin reservoir formation and bioavailability of dermally administered chemicals in hairless guinea pigs. Food and Chemical Toxicology 34(3), 267-276, **1996**.

・ Deisinger PJ, Perry LG, Guest D. In vivo percutaneous absorption of [14C]DEHP from [14C]DEHP-plasticized polyvinyl chloride film in male Fischer 344 rats. Food and Chemical Toxicology 36(6), 521-527, **1998**.

・ Delmaar JE, Bokkers BG, ter Burg W, van Engelen JG. First tier modeling of consumer dermal exposure to substances in consumer articles under REACH: a quantitative evaluation of the ECETOC TRA for consumers tool. Regulatory Toxicology and Pharmacology 65(1), 79-86, **2013**, doi:10.1016/j.yrtph.2012.10.015.

・ DVFA. Human exposure to selected phthalates in Denmark. **2003**, http://www.foedevarestyrelsen.dk/Publikationer/Alle%20publikationer/2003015.pdf, accessed 23 February 2015.

・ EC. Opinion on the report: Validation of methodologies for the release of diisononylphthalate (DINP) in saliva simulant from toys (2001 EUR 19826 EN). European Commission, Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (CSTEE). **2001**, http://ec.europa.eu/health/archive/ph_risk/committees/sct/documents/out113_en.pdf, accessed 24 February 2015.

- EC. Technical guidance documents on risk assessment in support of Commission Directive 93/67/EEC on risk assessment for new notified substances and Commission regulation (EC) no 1488/94 on risk assessment for existing substances, Directive 98/8/EC of the European Parliament and of the Council concerning the placing of biocidal products on the market. Part I. **2003**, http://echa.europa.eu/documents/10162/16960216/tgdpart1_2ed_en.pdf, accessed 24 February 2015.
- EC. Guidance document on dermal absorption. European Commission. **2004**, http://ec.europa.eu/food/plant/protection/evaluation/guidance/wrkdoc20_rev_en.pdf, accessed 4 March 2015.
- ECETOC. ECETOC TRA version 3: Background and rationale for the improvements. Technical Report No. 114, European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals. **2012**, http://www.ecetoc.org/uploads/Publications/Technical%20Reports/ECETOC%20TR%20114%20ECETOC%20TRA%20version%203%20Background%20and%20Rationale%20for%20the%20Improvements.pdf, accessed 24 February 2015.
- EDETOX. Evaluations and predictions of dermal absorption of toxic chemicals website. European Union Framework V: Quality of Life, Environment and Health Key Action Funding Project No. QLKA-2000-00196 **(undated)**.
- EHCA. Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.15: Consumer exposure estimation. Version: 2.1. **2012**, http://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r15_en.pdf, accessed 24 February 2015.
- Frasch HF, Barbero AM, Alachkar H, McDougal JN. Skin penetration and lag times of neat and aqueous diethyl phthalate, 1,2-dichloroethane and naphthalene. Cutaneous and Ocular Toxicology 26(2), 147-160, **2007**.
- Gong M, Zhang Y, Weschler CM. Predicting dermal absorption of gas-phase chemicals: transient model development, evaluation, and application, Indoor Air 24(3), 292-306, **2014**.
- Griffin P, Payne M, Mason H, Freedlander E, Curran AD, Cocker J. The in vitro percutaneous penetration of chlorpyrifos. Human & Experimental Toxicology 19(2), 104-107, **2000**.
- Hoffmann HD, Schupp T. Evaluation of consumer risk resulting from exposure against diphenylmethane-4,4 '-diisocyanate (MDI) FROM polyurethane foam. EXCLI Journal 8, 58-65, **2009**.
- Hughes MF, Edwards BC, Mitchell CT, Bhooshan B. In vitro dermal absorption of flame retardant chemicals. Food and Chemical Toxicology 39(12), 1263-70, **2001**.
- IPCS (International Programme on Chemical Safety). Environmental Health Criteria 235 Dermal absorption. Geneva, World Health Organization **2006**, http://www.who.int/entity/ipcs/publications/ehc/ehc235.pdf, accessed 22 February 2015.

・ IPCS (International Programme on Chemical Safety). Environmental Health Criteria 242 Dermal exposure. Geneva, World Health Organization **2014**, http://www.who.int/entity/ipcs/publications/ehc/ehc235.pdf, accessed 22 February 2015.
・ 環境省．化学物質の環境リスク評価　第 1 巻．環境リスク評価室　**2002**, http://www.env.go.jp/chemi/report/h14-05/index.html, accessed 4 March 2015.
・ Koniecki D, Wang R, Richard P. Moody RP, Zhu J. Phthalates in cosmetic and personal care products: Concentrations and possible dermal exposure. Environmental Research 111, 329-36, **2011**.
・ 厚生労働省. 食品衛生調査会毒性部会･器具容器包装部会合同部会の審議結果について. **2000**, http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1206/h0614-1_13.html, accessed 5 March 2015.
・ Magnusson BM, Pugh WJ, Roberts MS. Simple rules defining the potential of compounds for transdermal delivery or toxicity. Pharmaceutical Research 21(6), 1047-54, **2004a**.
・ Magnusson BM, Anissimov YG, Cross SE, Roberts MS. Molecular size as the main determinant of solute maximum flux across the skin. Journal of Investigative Dermatology 122(4), 993-999, **2004b**.
・ Masuck I, Hutzler C, Luch A. Estimation of dermal and oral exposure of children to scented toys: Analysis of the migration of fragrance allergens by dynamic headspace GC-MS. Journal of Separation Science 34(19), 2686-2696, **2011**.
・ Mint A, Hotchkiss SA, Caldwell J. Percutaneous absorption of diethyl phthalate through rat and human skin in vitro. Toxicology in Vitro 8(2), 251-256, **1994**.
・ Ng KME, Chu I, Bronaugh RL, Franklin CA, Somers DA. Percutaneous absorption and metabolism of pyrene, benzo[a]pyrene, and di(2-ethylhexyl) phthalate: Comparison of in vitro and in vivo results in the hairless guinea pig. Toxicology and Applied Pharmacology 115(2), 216–223, **1992**.
・ NITE（独立行政法人製品評価技術基盤機構）化学物質管理センター．GHS 表示のための消費者製品のリスク評価手法のガイダンス　付属書 1　消費者製品のリスク評価に用いる推定ヒト暴露量の求め方．**2008**, http://www.nite.go.jp/chem/risk/ghs_risk_consumer_exposure.pdf, 2015/2/22 アクセス.
・ NITE（独立行政法人製品評価技術基盤機構）、厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室．製品含有化学物質のリスク評価　ヘキサブロモシクロドデカン　CAS 番号　25637-99-4．**2013**, http://www.nite.go.jp/chem/risk/products_risk-hbcd.pdf, 2015/2/22 アクセス.
・ NITE（独立行政法人製品評価技術基盤機構）化学物質管理センター．消費者製品の推定ヒト暴露表推算ソフト　CHEM-NITE ver.2　―取扱説明書―．**2014**, http://www.nite.go.jp/chem/risk/chem_nite.html, 2015/2/22 アクセス.

・ OECD. OECD guideline for the testing of chemicals. Skin absorption: in vivo method. 427. Adopted: 13 April 2004, **2004a**.
・ OECD. OECD guideline for the testing of chemicals. Skin absorption: in vitro method. 428. Adopted: 13 April 2004, **2004b**.
・ Pan TL, Wang PW, Aljuffali IA, Hung YY, Lin CF, Fang JY. Dermal toxicity elicited by phthalates: Evaluation of skin absorption, immunohistology, and functional proteomics. Food and Chemical Toxicology 65, 105–114, **2014**.
・ Payan JP, Marty JP, Fabry JP, Beydon D, Boudry I, Ferrari E, Canel F, Grandclaude MC, Vincent CM. In vivo and in vitro percutaneous absorption of [14C]di-n-butylphthalate in rat. Drug metabolism and disposition 29, 843-854, **2001**.
・ Pelling D, Phillips JC, Cunninghame ME. Absorption of hydrophilic and lipophilic compounds through epidermal and subepidermal strata of rat skin in vitro. Toxicology in Vitro 12(1), 47–55, **1997**.
・ Prud'homme de Lodder LCH, Bremmer HJ, van Engelen JGM. Cleaning products fact sheet. To assess the risks for the consumer. **2006a**, http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/320104003.pdf, accessed 23 February 2015.
・ Prud'homme de Lodder LCH, Bremmer HJ, Pelgrom SMGJ, Park MVDZ, van Engelen JGM. Disinfectant products fact sheet. To assess the risks for the consumer. **2006b**, http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/320005003.pdf, accessed 23 February 2015.
・ RIVM. ConsExpo 4.0 consumer exposure and uptake models program manual. **2005**, http://rivm.openrepository.com/rivm/bitstream/10029/7307/1/320104004.pdf, accessed 23 February 2015.
・ 斎藤育江、大貫文、上原眞一、瀬戸博、上村尚．家庭電化製品・OA 機器から発生するフタル酸エステル類及びリン酸エステル類．東京都健康安全研究センター研究年報 55, 247-252, **2004**.
・ 斎藤育江、大貫文、矢口久美子、木縣昭夫．可塑剤・難燃剤等による室内空気汚染の実態とその暴露評価．東京都健康安全研究センター研究年報 59, 27-38, **2008**.
・ Scott RC, Dugard PH, Ramsey JD, Rhodes C. In vitro absorption of some o-phthalate diesters through human and rat skin. Environmental Health Perspectives 74, 223–227, **1987**.
・ Scott RC, Dugard PH, Ramsey JD, Rhodes C, In vitro absorption of some o-phthalate diesters through human and rat skin. Environmental Health Perspectives 79, 323, **1989**.
・ Shi S, Zhao B. Modeled exposure assessment via inhalation and dermal pathways to airborne semivolatile organic compounds (SVOCs) in residences. Environmental Science & Technology 48(10), 5691-5699, **2014**.
・ 篠原直秀、内山真由美、田中浩史．フタル酸エステル類への経皮曝露量の測定，平成 26 年室内環境学会学術大会講演要旨集 110-111, **2014**.

・ ter Burg W, Bremmer HJ, van Engelen JGM. Do-It-Yourself Products Fact Sheet. To assess the risks for the consumer. **2007**, http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:13106&type=org&disposition=inline&ns_nc=1, accessed 23 February 2015.
・ te Biesebeek JD, Nijkamp MM, Bokkers BGH, Wijnhoven SWP. General Fact Sheet: General default parameters for estimating consumer exposure - Updated version 2014. **2014**, http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/090013003.pdf, accessed 23 February 2015.
・ U.S. EPA. Dermal exposure assessment: Principles and applications, Interim Report. Exposure Assessment Group, Office of Health and Environmental Assessment, U.S. Environmental Protection Agency, **1992**, http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=12188#Download, accessed 24 February 2015.
・ U.S. EPA. Dermal exposure assessment: A summary of EPA approaches. National Center for Environmental Assessment Office of Research and Development, **2007a**, http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=183584, accessed 24 February 2015.
・ U.S. EPA. Exposure and Fate Assessment Screening Tool (E-FAST) Version 2.0 Documentation Manual, U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics, Exposure Assessment Branch, **2007b**, http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/efast2man.pdf, accessed 24 February 2015.
・ U.S. EPA. Exposure Factors Handbook: 2011 Edition. 7-57, **2011**, http://www.epa.gov/ncea/efh/pdfs/efh-complete.pdf, accessed 24 February 2015.
・ van Ravenzwaay B, Leibold E. A comparison between in vitro rat and human and in vivo rat skin absorption studies. Human & Experimental Toxicology 23(9), 421-430, **2004**.
・ Weschler CJ, Nazaroff WW. SVOC exposure indoors: fresh look at dermal pathways. Indoor Air 22(5), 356-377, **2012**.
・ Wester RC, Sedik L, Melendres J, Logan F, Maibach HI, Russell I. Percutaneous absorption of diazinon in humans. Food and Chemical Toxicology 31(8), 569-72, **1993**.
・ Wester RC, Melendres J, Sedik L, Maibach H, Riviere JE. Percutaneous absorption of salicylic acid, theophylline, 2,4-dimethylamine, diethyl hexyl phthalic acid, and p-aminobenzoic acid in the isolated perfused porcine skin flap compared to man in vivo. Toxicology and Applied Pharmacology 151(1), 159-165, **1998**.
・ Wormuth M, Scheringer M, Hungerbuhler K. Linking the use of scented consumer products to consumer exposure to polycyclic musk fragrances. Journal of Industrial Ecology 9(1-2), 237-258, **2005**.

- Wormuth M, Scheringer M, Vollenweider M, Hungerbuhler KM. What are the sources of exposure to eight frequently used phthalic acid esters in Europeans? Risk Analysis 26(3), 803-824, **2006**.